

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-131195

(43)Date of publication of application : 20.05.1997

(51)Int.Cl.

C12P 7/42
C12P 13/02
// C07C 59/50
C07C231/06
C07C235/06
C07C235/34
(C12P 7/42
C12R 1:01)
(C12P 13/02
C12R 1:01)
C07M 7:00

(21)Application number : 07-315807

(71)Applicant : NITTO CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 10.11.1995

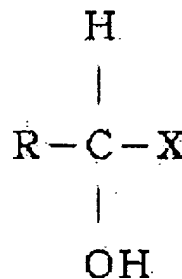
(72)Inventor : YAMAGUCHI YASUMASA
USHIGOME MASAHIRO
KATO TAKESHI

(54) PRODUCTION OF ALPHA-HYDROXYCARBOXYLIC ACID OR ALPHA-HYDROXYAMIDE WITH MICROORGANISM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject compound useful as a raw material for medicines, agrochemicals, etc., by reacting an aldehyde with hydrogen cyanide at a low reaction rate on the action of a microorganism in an aqueous solution, while detecting the concentration of the hydrogen cyanide in the reaction solution and constantly maintaining the concentration of the hydrogen cyanide.

SOLUTION: This α -hydroxycarboxylic acid or α -hydroxyamide of formula II (X is amide, carboxyl) is produced from the corresponding aldehyde of formula I [R is a (substituted) alkyl, a (substituted) alkenyl, a (substituted) alkoxy, a (substituted) aryl, etc.,] and hydrogen cyanide on the action of a microorganism in an aqueous medium. Therein, the hydrogen cyanide is continuously and/or intermittently supplied to the reaction solution so as to maintain the concentration of the cyanide ions within a constant range of 0.01-300mM, and the aldehyde is simultaneously supplied in a ratio of 0.98-1.05 mole per mole of the hydrogen cyanide. The obtained objective compound is industrially important as a raw material for synthesizing various kinds of medicines, agrochemicals, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.12.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 22.07.2003

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted [registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

書誌

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)
(12)【公報種別】公開特許公報(A)
(11)【公開番号】特開平9-131195
(43)【公開日】平成9年(1997)5月20日
(54)【発明の名称】微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法
(51)【国際特許分類第6版】

C12P 7/42
13/02
// C07C 59/50
231/06
235/06
235/34
(C12P 7/42
C12R 1:01)
(C12P 13/02
C12R 1:01)
C07M 7:00

【FI】

C12P 7/42
13/02
C07C 59/50 2115-4H
231/06 9547-4H
235/06 9547-4H
235/34 9547-4H

【審査請求】未請求

【請求項の数】3

【出願形態】FD

【全頁数】6

(21)【出願番号】特願平7-315807

(22)【出願日】平成7年(1995)11月10日

(71)【出願人】

【識別番号】000003953

【氏名又は名称】日東化学工業株式会社

【住所又は居所】東京都千代田区丸の内1丁目5番1号

(72)【発明者】

【氏名】山口 靖正

【住所又は居所】神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日東化学工業株式会社中央研究所内

(72)【発明者】

【氏名】牛込 正弘

【住所又は居所】神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日東化学工業株式会社中央研究所内

(72)【発明者】

【氏名】加藤 雄

【住所又は居所】神奈川県横浜市鶴見区大黒町10番1号 日東化学工業株式会社中央研究所内

要約

(57)【要約】

【課題】微生物の作用によりアルデヒドと青酸から対応する α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造するに際し、生成する反応液中の α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの濃度が高くなると反応速度が低下し、更には反応が進行しなくなる等の問題を解決し、生成物を高濃度で得ることを目的とする。

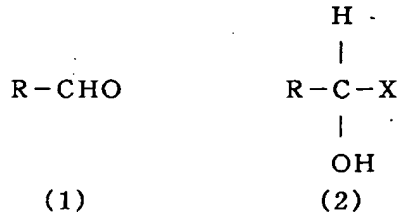
【解決手段】微生物の作用によりアルデヒドと青酸から対応する α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造するに際し、反応液中のシアン濃度を検出して、該反応液中へ反応液中のシアン濃度を一定範囲に保持するように青酸を連続的および/または間欠的に供給するとともに、青

酸1モルにつきアルデヒドを0.98～1.05モルの比率で供給する。

請求の範囲

【特許請求の範囲】

【請求項1】微生物の作用により水性媒体中で、下記一般式(1)で示されるアルデヒドと青酸から対応する下記一般式(2)で示される α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造するに際し、反応液中のシアン濃度を検出して、該反応液中へ反応液中のシアン濃度を一定範囲に保持するように青酸を連続的および／または間欠的に供給するとともに、青酸1モルにつきアルデヒドを0.98～1.05モルの比率で供給することを特徴とする微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法。



〔式中、Rは置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換の飽和または不飽和複素環基、およびXはアミド基またはカルボキシル基を表す。〕

【請求項2】反応液中のシアン濃度を0.01mM～300mMに保持する請求項1記載の微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法。

【請求項3】反応液中に亜硫酸イオンを存在させる請求項1または2記載の微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法。

詳細な説明

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法に関する。特に、光学活性な α -ヒドロキシ酸および α -ヒドロキシアミドは種々の医・農薬品の合成原料等として工業的に重要である。

【0002】

【従来の技術】微生物による α -ヒドロキシ酸の製造に関しては、アルカリゲネス(*Alcaligenes*) 属、シュードモナス(*Pseudomonas*) 属、ロドシュードモナス(*Rhodopseudomonas*) 属、コリネバクテリウム(*Corynebacterium*) 属、アシネトバクテリウム(*Acinetobacter*) 属、バチルス(*Bacillus*) 属、マイコバクテリウム(*Mycobacterium*) 属、ロドコッカス(*Rhodococcus*) 属、キャンディダ(*Candida*) 属、ノカルディア(*Nocardia*) 属等の微生物を用いる方法(特開平2-84198号、同3-224496号、同3-277292号等)、ノカルディア(*Nocardia*) 属、バチルス(*Bacillus*) 属、ブレヴィバクテリウム(*Brevibacterium*) 属、オーレオバクテリウム(*Aureobacterium*) 属、シュードモナス(*Pseudomonas*) 属、カセオバクテリウム(*Caseobacter*) 属、アルカリゲネス(*Alcaligenes*) 属、アシネトバクテリウム(*Acinetobacter*) 属、エンテロバクテリウム(*Enterobacter*) 属、アースロバクテリウム(*Arthrobacter*) 属、エシェリシア(*Escherichia*) 属、ミクロコッカス(*Micrococcus*) 属、ストレプトマイセス(*Streptomyces*) 属、フラボバクテリウム(*Flavobacterium*) 属、アエロモナス(*Aeromonas*) 属、マイコプラズマ(*Mycoplasma*) 属、セルロモナス(*Cellulomonas*) 属、エルビニア(*Erwinia*) 属、キャンディダ(*Candida*) 属、バクテリジウム(*Bacteridium*) 属、アスペルギルス(*Aspergillus*) 属、ペニシリウム(*Penicillium*) 属、コクリオボラス(*Cochliobolus*) 属、フザリウム(*Fusarium*) 属、ロドシュードモナス(*Rhodopseudomonas*) 属、ロドコッカス(*Rhodococcus*) 属、コリネバクテリウム(*Corynebacterium*) 属、ミクロバクテリウム(*Microbacterium*) 属、オブサムバクテリウム(*Obsumbacterium*) 属、ゴルドナ(*Gordona*) 属等の微生物を用いる方法(特開平4-99495号、同4-99496号、同4-99497号、同4-218385号、同5-95795号、同5-21987号、同5-192189号、同6-237789号、同6-284899号、同7-213296号等)などが知られている。

【0003】一方、微生物による α -ヒドロキシアミドの製造に関しては、ロドコッカス(*Rhodococcus*) 属、コリネバクテリウム(*Corynebacterium*) 属、シュードモナス(*Pseudomonas*) 属、アースロバクテリウム(*Arthrobacter*) 属、エシェリシア(*Escherichia*) 属、ミクロコッカス(*Micrococcus*) 属、ストレプトマイセス(*Streptomyces*) 属、フラボバクテリウム(*Flavobacterium*) 属、アエロモナス(*Aeromonas*) 属、マイコプラズマ(*Mycoplasma*) 属、セルロモナス(*Cellulomonas*) 属、エルビニア(*Erwinia*) 属、キャンディダ(*Candida*) 属、バクテリジウム(*Bacteridium*) 属、アスペルギルス(*Aspergillus*) 属、ペニシリウム(*Penicillium*) 属、コクリオボラス(*Cochliobolus*) 属、フザリウム(*Fusarium*) 属、ロドシュードモナス(*Rhodopseudomonas*) 属、ロドコッカス(*Rhodococcus*) 属、コリネバクテリウム(*Corynebacterium*) 属、ミクロバクテリウム(*Microbacterium*) 属、オブサムバクテリウム(*Obsumbacterium*) 属、ゴルドナ(*Gordona*) 属等の微生物を用いる方法(特開平4-99495号、同4-99496号、同4-99497号、同4-218385号、同5-95795号、同5-21987号、同5-192189号、同6-237789号、同6-284899号、同7-213296号等)などが知られている。

一(Arthrobacter)属、アルカリゲネス(Alcaligenes)属、バチルス(Bacillus)属、バクテリジウム(Bacteridium)属、ミクロコッカス(Micrococcus)属、ブレビバクテリウム(Brevibacterium)属、ノカルディア(Nocardia)属等の微生物を用いる方法(特開平4-222591号、同5-192189号、同7-213296号等)などが知られている。

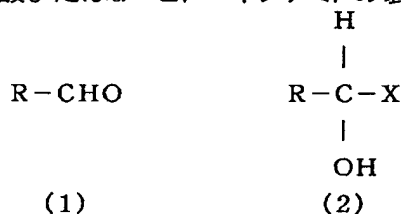
【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかし、原料として α -ヒドロキシニトリルよりも経済的に有利なアルデヒドと青酸を使用して、 α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造する場合には、生成する反応液中の α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの濃度が高くなると反応速度が低下し、更には反応が進行しなくなる問題があった。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これらの問題点を改善すべく鋭意研究を行った結果、微生物、または該処理物(酵素、固定化菌体)の作用により、水性媒体中で、アルデヒドと青酸から対応する α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造するに際し、反応液中のシアン濃度を検出して、該反応液中に青酸およびアルデヒドを一定の濃度および比率となるように連続的および/または間欠的に供給することにより、酵素の失活あるいは反応速度の低下を防ぎ高濃度の α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを高い生産性で得ることができることを見出し本発明に到達した。

【0006】すなわち、本発明は、微生物の作用により水性媒体中で、下記一般式(1)で示されるアルデヒドと青酸から対応する下記一般式(2)で示される α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを製造するに際し、反応液中のシアン濃度を検出して、該反応液中へ反応液中のシアン濃度を一定範囲に保持するように青酸を連続的および/または間欠的に供給するとともに、青酸1モルにつきアルデヒドを0.98~1.05モルの比率で供給することを特徴とする微生物による α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの製造法、を要旨とするものである。



【式中、Rは置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換の飽和または不飽和複素環基、およびXはアミド基またはカルボキシル基を表す。】

【0007】

【発明の実施の形態】反応液中のシアン濃度はシアンイオンセンサー、赤外線ガス分析計あるいは半導体ガスセンサーなどにより検出することができる。反応液中のシアン濃度は一定範囲、通常、0.01mM~300mM、好ましくは0.1~100mM、より好ましくは1~50mMであり、該濃度となるように青酸を連続的および/または間欠的に供給する。本発明において、反応液中のシアン濃度は青酸とシアンイオンの合計の濃度を意味する。さらに、青酸1モルにつきアルデヒドを0.98~1.05モル、好ましくは0.99~1.03モルの比率で反応液中へ供給する。反応の最終段階ではアルデヒドの供給を止め、必要により青酸だけを供給して反応液中のアルデヒド濃度を低下させる。

【0008】反応液中のシアン濃度の検出をシアンイオンセンサーにより行う場合には、シアンセンサーの寿命が短いため、反応液を水性媒体により希釈することによりシアンセンサーの寿命を伸ばすことができる。赤外線ガス分析計あるいは半導体ガスセンサーなどを使用する場合には、反応液と接触したガス中の青酸ガス濃度を検出することによって行うことができる。

【0009】本発明で使用し得る微生物は、前記一般式(1)で示されるアルデヒドと青酸から α -ヒドロキシ酸またはアミドを生成する能力を有する限り、特に限定されない。

【0010】アルデヒドと青酸より対応する α -ヒドロキシ酸を合成する能力を有する微生物としては、シュドモナス(Pseudomonas)属、アルカリゲネス(Alcaligenes)属(Pseudomonas)属、アルカリゲネス(Alcaligenes)属、アシネトバクター(Acinetobacter)属、カセオバクター(Caseobacter)属、コリネバクテリウム属(Corynebacterium)属、ブレビバクテリウム(Brevibacterium)属、ノカルディア(Nocardia)属、ロドコッカス(Rhodococcus)属、ゴルドナ(Gordona)属、アースロバクター(Arthrobacter)属、バチルス(Bacillus)属、オーレオバクテリウム(Aureobacterium)属、エンテロバクター(Enterobacter)属、エシェリシア(Escherichia)属、ミクロコッカス(Micrococcus)属、ストレプトマ

イセス(*Streptomyces*)属、フラボバクテリウム(*Flavobacterium*)属、アエロモナス(*Aeromonas*)属、マイコプラズマ(*Mycoplasma*)属、セルロモナス(*Cellulomonas*)属、エルビニア(*Erwinia*)属、キャンディダ(*Candida*)属、バクテリジウム(*Bacteridium*)属、アスペルギルス(*Aspergillus*)属、ペニシリウム(*Penicillium*)属、コクリオボラス(*Cochliobolus*)属、フザリウム(*Fusarium*)属およびロドシュードモナス(*Rhodopseudomonas*)属等の微生物がある。

【0011】具体的には、例えば、以下の微生物を挙げることができる。シュードモナス sp. BC13-2 (微工研条寄第3319号)、同 BC15-2 (微工研条寄第3320号)、同 SK 13 (微工研条寄第3325号)、同 SK31 (微工研菌寄第11310号)、同 SK87 (微工研菌寄第11311号)、シュードモナス シンキサンタ(*synxanta*) IAM 12356、アルカリゲネス sp. BC12-2 (微工研菌寄第11263号)、同 BC20 (微工研菌寄第11264号)、同 BC35-2 (微工研条寄第3318号)、アシネトバクテリウム sp. BC9-2 (微工研条寄第3317号)、カセオバクテリウム sp. BC4 (微工研条寄第3316号)、同 BC23 (微工研菌寄第11261号)、コリネバクテリウム ニトリロフィラス(*nitrilophilus*) ATCC 21419、ブレバクテリウム アセチリカム(*acetylicum*) IAM 1790、ブレバクテリウム ヘルボラム(*helvolum*) ATCC11822、ノカルディア sp. N-775 (微工研菌寄第4447号)、ノカルディア アステロイデス(*asteroides*) IFO 3384、ノカルディア カルカレア(*calcareia*) KCCA0191、ノカルディア ポリクロモゲネス(*polychromogenes*) IFM 19、ロドコッカス sp. SK70 (微工研菌寄第11304号)、同 SK92 (微工研条寄第3324号)、同 HR11 (微工研菌寄第11306号)、ロドコッカス ロドクロウス(*rhodochrous*) ATCC 12674、同 ATCC 19140、同 ATCC 33258、ロドコッカス エリスロポリス(*erythropolis*) IFM 155、同 IFO 12320、同 IFO 12538、同 IFO 12540、ゴルドナ テラエ(*terrae*) MA-1 (FERM BP-4535)、アースロバクテリウム sp. SK103 (微工研菌寄第11300号)、同 HR1 (微工研菌条第3323号)、同 HR4 (微工研菌寄第11302号)、アースロバクテリウム オキシダンス(*oxydans*) IFO 12138、バチルス サブチリス(*subtilis*) ATCC 21697、バチルス リケニフォルミス(*licheniformis*) IFO 12197、バチルス メガテリウム(*megaterium*) ATCC 25833、オーレオバクテリウム テスタセウム(*testaceum*) IAM 1561、エントロバクテリウム sp. SK12 (微工研条寄第3322号)、エシェリシア コリ(*coli*) IFO 3301、マイクロコッカス ルテウス(*luteus*) ATCC 383、マイクロコッカス バリアンス(*varians*) IAM 1099、マイクロコッカス ロゼウス(*roseus*) IFO 3768、ストレプトマイセス グリセウス(*griseus*) IFO 3355、フラボバクテリウム sp. SK150 (微工研菌寄第11645号)、フラボバクテリウム フラベッセンス(*flavescens*) ATCC 8315、アエロモナス パンクタタ(*punctata*) IFO 13288、マイコプラズマ ジモルファ(*dimorpha*) ATCC 4297、セルロモナス フィミ(*fimi*) IAM 12107、エルビニア ヘルビコラ(*herbicola*) IFO 12686 およびキャンディダ グリヤーモンディー(*guilliermondii*) IFO 0566。上記微生物はそれぞれ前記公報に記載されている。

【0012】一方、アルデヒドと青酸より対応する α -ヒドロキシアミドを合成する能力を有する微生物としては、ロドコッカス属、コリネバクテリウム属、シュードモナス属、アースロバクテリウム属、アルカリゲネス属、バチルス属、バクテリジウム属、マイクロコッカス属、ブレバクテリウム属およびノカルディア属の微生物がある。

【0013】具体的には、例えば、以下の微生物を挙げることができる。ロドコッカス sp. HT40-6 (FERM BP-5231)、ロドコッカス ロドクロウス ATCC 33278、ロドコッカス エリスロポリス IFO 12320、コリネバクテリウム ニトリロフィラス ATCC 21419、シュードモナス sp. SK87 (微工研菌寄第11311号)、アースロバクテリウム sp. HR1 (微工研条寄第3323号) およびアルカリゲネス sp. BC16-2 (微工研条寄第3321号)。上記微生物はそれぞれ前記公報に記載されている。

【0014】本発明の一般式(1)で示されるアルデヒドは、式中、Rが、置換または無置換のアルキル基、置換または無置換のアルケニル基、置換または無置換のシクロアルキル基、置換または無置換のアルコキシ基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のアリールオキシ基、置換または無置換の飽和または不飽和の複素環基で表されるものであり、反応液中でアルデヒドと青酸が反応するものあるいは α -ヒドロキシニリルと解離平衡するものである。

【0015】複素環基としては、異種原子として窒素、酸素、硫黄の少なくとも一種を含むものが挙げられる。また、置換基としては、例えば、アルキル基、アルコキシ基、アシル基、アリール基、アリールオキシ基、塩素、臭素等のハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、チオール基などが挙げられる。

【0016】具体的には、アルデヒドとしては、例えば、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、*n*-ブチルアルデヒド、*n*-ペンチルアルデヒド、*n*-ヘキシルアルデヒド、*n*-ヘプチルアルデヒド、 β -ヒドロキシ- α 、 α -ジメチルプロピオンアルデヒド、アクロレイン、メタアクリルアルデヒド、2-クロロアセトアルデヒド、3-メチルチオ-プロピオンアルデヒド、2-フェニルアルデヒド、またはこれらの置換体などを、また芳香族や複素環を持つものとしては、ベンズアルデヒド、2-チオフェニルアルデヒド、2-ピリジンアルデヒド、2-ピロールアルデヒド、2-フルアルデヒド、2-ナフチルアルデヒド、またはこれらの置換体などを挙げることができる。また、青酸に代えて、シアン化ソーダとシアン化カリなどのシアン化物も使用することができる。

【0017】なお、アルデヒドによる酵素阻害を軽減させるために、亜硫酸塩あるいは酸性亜硫酸塩などによる亜硫酸イオンの添加が有効である。塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩等であり、添加量は反応液中に1～1000mMの範囲でよい。

【0019】また、反応に際し立体特異的なニトリル加水分解または水和酵素を有する微生物、または該処理物(酵素、固定化酵素、固定化菌体)を使用すると、生成する α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの50%以上を、すなわち、原料の50%以上を一方の光学活性体に変換することができるので、光学分割およびラセミ化工程を経ずして極めて有利に光学活性な α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを得ることができる。

【0020】次に、本発明の実施態様について述べる。加水分解または水和反応は、水、緩衝液などの水性媒体中で、一般式(1)で表わされるアルデヒドと青酸の混合物に微生物の菌体または菌体処理物(菌体の破砕物、粗・精製酵素、固定化菌体・酵素など)を接触させることによって行なわれる。この際、本発明においては、反応液中のシアン濃度を検出して、該反応系中のシアン濃度が一定範囲になるように青酸を連続的および／または間欠的に供給し、かつこの青酸に対し一定量のアルデヒドを供給する。

【0021】反応液中のシアン濃度およびアルデヒドの供給量は前記したとおりである。基質に対する微生物の使用量は、乾燥菌体として0.001～5.0重量%相当量である。反応温度は、通常、氷点～50℃、好ましくは5～30℃である。また、使用するアルデヒドの水性媒体に対する溶解度が著しく小さい場合には、反応液中に0.1～5.0重量%のTriton X-100、Tween 60などの界面活性剤、またはメタノール、エタノール、ジメチルスルホキシドなどを添加することにより反応を効率よく行うことができる。

【0022】得られた α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの単離は、菌体などの不溶物を除去した反応液について、濃縮、イオン交換、電気透析、抽出、晶析などの公知の方法を利用して行うことができる。

【0023】

【実施例】次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0024】実施例1反応器に亜硫酸ナトリウムを100mM含む50mMリン酸緩衝液(pH8.0)を仕込み、温度を30℃にした。この液中にゴールドナ テラエMA-1株を $OD_{630} = 4.2$ となるように懸濁した。原料のシアン化ソーダ水溶液とベンズアルデヒドをモル比が1.00:0.98になるように比率制御して供給した。シアンイオン検出器により反応液中のシアンイオン濃度を検出し、シアンイオン検出器の出力が-220mV～-224mVになるようにシアン化ソーダ水溶液の供給量を制御した。この場合、反応液中のシアン濃度は、20mM～22mMに制御される。反応を22時間行った後、ベンズアルデヒドの供給を止め、シアン化ソーダ水溶液の供給を続けた。反応を30時間行った後の反応結果を表-1に示す。

【0025】実施例2～6実施例1において原料のシアン化ソーダ水溶液とベンズアルデヒドをモル比をそれぞれ表-1に示すように比率制御して供給した以外は実施例1と同様の操作を行った。反応を30時間行った後の反応結果を表-1に示す。

【0026】実施例7実施例1においてシアン化ソーダ水溶液の代わりに青酸を用い、青酸とベンズアルデヒドをモル比を1.00:1.00になるように比率制御した以外は実施例1と同様の操作を行った。反応を30時間行った後の反応終了液中のR-マンデル酸濃度は14.5%であり、光学純度は99.0%eeであった。供給したベンズアルデヒド基準のR-マンデル酸の収率は97.8%であった。

【0027】実施例8反応器に20mMリン酸緩衝液(pH8.5)を仕込み、温度を10℃にした。この液中にロドコッカス sp.HT40-6株を $OD_{630} = 4.2$ になるように懸濁した。原料のベンズアルデヒドを液に加えて30mM溶解させたのち、原料の青酸とベンズアルデヒドをモル比が1.00:1.02になるように比率制御して供給した。シアンイオン検出器により反応液中のシアンイオン濃度を検出し、シアンイオン検出器の出力が-145mV～-150mVになるようにシアン化ソーダ水溶液の供給量を制御した。この場合、反応液中のシアン濃度は、18mM～20mMに制御される。反応を66時間行った後の反応終了液中のマンデルアミド濃度は33%であり、S-マンデルアミドの光学純度は77%eeであった。供給したベンズアルデヒド基準のマンデルアミドの収率は95%であった。なお、反応終了液中にはマンデルアミドが晶出していた。

【0028】比較例1反応器に亜硫酸ナトリウムを100mM含む50mMリン酸緩衝液(pH8.0)を仕込み、温度を30℃にした。この液中にゴールドナ テラエMA-1株を $OD_{630} = 4.2$ となるように懸濁した。原料のシアン化ソーダ水溶液とベンズアルデヒドをモル比が1.00:0.97になるように比率制御して供給した。シアンイオン検出器により反応液中のシアンイオン濃度を検出し、シアンイオン検出器の出力が-220mV～-224mVになるようにシアン化ソーダ水溶液の供給量を制

御した。反応を22時間行った後、ベンズアルデヒドの供給を止め、シアン化ソーダ水溶液の供給を続けた。反応を30時間行った後の反応結果を表-1に示す。

【0029】比較例2比較例1において原料のシアン化ソーダ水溶液とベンズアルデヒドをモル比が1.00:1.06になるように比率制御して供給した以外は実施例1と同様の操作を行った。反応を30時間行った後の反応結果を表-1に示す。

【0030】

表-1

実験例	シアン化ソーダ (モル比)	ベンズアルデヒド (モル比)	蓄積濃度 (wt%)	光学純度 (%ee)	マンデル酸 収率 (%)	R-マンデル酸 収率 (%)
実施例 1	1.00	0.98	9.5	94.8	99.9	94.7
2	1.00	0.99	10.2	95.9	99.7	95.6
3	1.00	1.00	10.6	96.5	97.7	94.3
4	1.00	1.02	10.1	98.3	96.7	94.3
5	1.00	1.04	9.9	98.5	94.6	93.2
6	1.00	1.05	9.7	98.5	93.7	92.3
比較例 1	1.00	0.97	6.0	93.0	99.9	93.9
2	1.00	1.06	9.3	98.7	91.0	89.8

【0031】

【発明の効果】本発明によれば、原料として経済的に有利なアルデヒドと青酸を使用して、 α -ヒドロキシニトリルを製造することなしに直接 α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドを高収率で製造できる。また、 α -ヒドロキシ酸または α -ヒドロキシアミドの濃度を高めて行くと反応速度が低下し、更には反応が進行しなくなる問題があったが、本発明によれば高濃度蓄積が可能となる。